

# 面向乳腺肿瘤诊断的时域扩散荧光 —光学层析成像系统

张 伟<sup>1\*</sup>, 高 峰<sup>1,2</sup>, 武林会<sup>1</sup>, 马文娟<sup>1</sup>, 卢奕名<sup>1</sup>, 赵会娟<sup>1,2</sup>

(1. 天津大学 精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

2. 天津市生物医学检测技术与仪器重点实验室, 天津 300072)

**摘要:**为了解决传统乳腺扩散光学层析成像可靠性低的问题,设计了一套基于多通道时间相关单光子计数的时域扩散荧光—光学层析成像系统.该系统采用 32 根同轴光纤均匀分布于组织体表面,作类似 X 射线层析工作方式下同层扫描,由此获得多角度下的时间分辨投影.通过测量不同仿体,应用相应的迭代图像重建算法,获得了可靠的重建结果.研究表明,该系统工作可靠,是进行乳腺肿瘤早期诊断研究的理想模式之一.

**关键词:**荧光—光学层析成像;图像重建;时间相关单光子计数;乳腺肿瘤诊断

**中图分类号:**0436.2 **文献标识码:**A

## A time-domain diffuse fluorescence and optical tomography system for breast tumor diagnosis

ZHANG Wei<sup>1\*</sup>, GAO Feng<sup>1,2</sup>, WU Lin-Hui<sup>1</sup>, MA Wen-Juan<sup>1</sup>, LU Yi-Ming<sup>1</sup>, ZHAO Hui-Juan<sup>1,2</sup>

(1. College of Precision Instruments and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Tianjin Key Laboratory of Biomedical Detecting Techniques and Instruments, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** Aiming at enhancing the reliability of breast diffuse optical tomography, a combined time-domain diffuse fluorescence and optical tomography system is proposed based on the multi-channel time-correlated single-photon counting technique. Aligning 32 coaxial fibers around the tissue surface equally; the system scans objects in a parallel-beam mode analogous to X-ray CT so that the time-resolved projections at different incident positions can be obtained. By applying the relevant iteration reconstruction algorithm, promising images have been produced from measurements on different phantoms. The results indicate this system works reliably and is one of the ideal platforms for optical breast tumor diagnosis.

**Key words:** fluorescence/optical tomography; image reconstruction; time-correlated single photon counting; breast tumor diagnosis

**PACS:** 42.30. Wb, 87.50. W-, 87.57. -s, 87.64. kv

## 引言

扩散光学层析 (Diffuse Optical Tomography, DOT) 能甄别良、恶性肿瘤,监测癌变组织对治疗反应<sup>[1-5]</sup>,是乳腺诊断领域寄予厚望的成像模式,但其成像依赖 1.5 ~ 2 倍的肿瘤—正常组织光学对比<sup>[3,6]</sup>,且反演有病态性,因此,空间分辨率和量化

度较低、易受背景和噪声干扰.通过增加探测波长和通道数<sup>[7-8]</sup>,或用其它成像引导 DOT 重建<sup>[9-11]</sup>,可降低 DOT 重建病态性、提高定量精度,但测量系统复杂、检查成本高.荧光扩散层析 (Diffuse Fluorescence Tomography, DFT) 是 DOT 的扩展,在肿瘤检测方面有非常高的价值.临床上,DFT 使用 ICG (吲哚菁绿) 造影,在 ICG 代谢血管外循环阶段能够具

收稿日期:2012-04-24,修回日期:2013-01-08

Received date: 2012-04-24, revised date: 2013-01-08

基金项目:国家自然科学基金(30970775);国家高技术研究发展计划(863计划)(2009AA02Z413);天津市自然科学基金(09JCZDJC18200)

**Foundation items:** Supported by National Natural Science Foundation of China(30970775), Chinese National Programs for High Technology Research and Development(2009AA02Z413), Natural Science Foundation of Tianjin Municipal(09JCZDJC18200)

作者简介 (Biography): 张 伟(1984-),男,天津人,博士研究生,主要从事生物医学光子学成像系统的研究. E-mail: zhangwei2009@tju.edu.cn

\* 通讯作者 (Corresponding author): E-mail: zhangwei2009@tju.edu.cn

有较高目标对比度<sup>[12]</sup>,可有效定位肿瘤. Rynolds 证明 ICG 荧光成像能用于乳腺肿瘤诊断<sup>[13]</sup>, Corlu 将 ICG-DFT 应用于人体乳腺检测<sup>[14]</sup>,除 ICG 外,乳腺专用荧光造影剂,正在研究当中,并成功进行了临床试验<sup>[15]</sup>. 因此,可将 DFT 应用到早期乳腺成像诊断.

DOT 和 DFT 原理、数据采集方法近似,可共用一套系统,最终实现 DFT 引导 DOT 重建. 近红外 DOT/DFT 测量分为稳态、频域和时间分辨三种模式,稳态和频域测量多采用 CCD 相机,具有空间采样率高、测量速度快、系统简洁等优势,适用于小动物成像<sup>[16-17]</sup>,而对乳腺组织成像,采用时间相关单光子计数 (Time-Correlated Single Photon Counting, TCSPC) 的时间分辨测量系统更有利于微弱光 (特别是荧光) 的获取. 因此,本文给出 DOT—DFT 解决方案:采用高频双波长皮秒脉冲半导体激光器为光源,使用光电倍增管 (Photomultiplier Tube, PMT) 接收物体表面光子,通过源、探测器端两组光开关通道切换和一个 4 通道 TCSPC 模块实现并行测量.

## 1 多通道时间分辨光学层析系统

图 1 为系统结构图. 多路皮秒脉冲激光控制器 (PDL-828 “Sepia II”, PicoQuant GmbH, Germany) 驱动激光头 (LDH-P-780, LDH-P-830, PicoQuant, Berlin, Germany) 输出 780 和 830 nm 激发光,功率为 5 mW,双波长脉冲以 25 ns 串列模式输出,实现激发光的时间复用. 激发光经波分复用器,进入 1 × 32 光开关 (FSW1 × 32-MM-B, Guilin Institute of Optical Communications, China),通过切换,选通 32 根源光纤. 源光纤输出端与探测光纤输入端为一根光纤接头,源、探测光纤在接头端并列排布. 源光纤芯径 ( $\Phi$ ) 为 62.5  $\mu\text{m}$ ,数值孔径 (Numerical Aperture, NA) 为 0.22. 探测光纤 ( $\Phi = 1000 \mu\text{m}$ , NA = 0.37) 接入四个 8 × 1 光开关 (FSW4-1 × 8-MM-B, Guilin Institute of Optical Communications, China),四个 8 × 1 光开关同时切换,实现并行测量,四个 8 × 1 光开关连到四个 PMT (PMC-100-20, Becker & Hickl, Germany). 在 PMT 前配置 6 孔滤波轮 (FW102B, Thorlabs),第 1 孔不衰减,第 2 至 5 孔装有光学密度 1—4 的中性密度滤光片 (NT63-410, NT63-413, NT63-415, Edmund),第 6 孔装有 ICG 荧光滤光片 (FF01-832/37-25, Semrock) 和长通滤光片 (GCC-202006, Daheng Optics, China) 组成的滤波片组,为

荧光测量滤去激发光. PMT 输出逻辑脉冲,进入 TCSPC 常量分数分辨器 (Constant Fraction Discriminator, CFD),TCSPC 同时接收同步脉冲. 同步信号与输出光流量间的延迟由时间—幅度转换器 (Time-to-amplitude Converter, TAC) 记录, TAC 信号幅度与延迟时间成正比. TAC 输出信号进入模拟—数字信号转换器 (Analog-to-digital Converter, ADC). ADC 输出信号作为地址,选择 TCSPC 中的时间通道累加计数. 通过大量光子测量,建立出射光子随时间变化的时间扩展曲线 (Temporal Point Spread Function, TPSF).

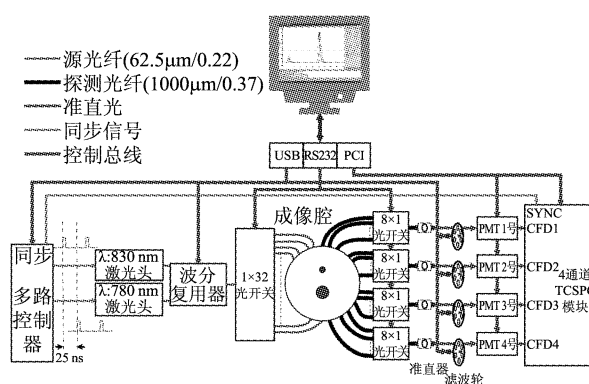


图 1 多通道时域 DFT-DOT 系统逻辑框图

Fig. 1 The schematic diagram of the time-domain multi-channel DFT-DOT tomography system

## 2 测量规范

TAC 电路的观测时间范围为 70 ns,补偿增益为 1,起始偏移为 0.78%,选择 9.02% 为下限阈值; CFD 阈值为 -100 mV;12 位 ADC 将 70 ns 转化为 4096 个时间通道,通道宽度为 17.1 ps. 系统参数设定后, PMT 光子渡越时间约为 180 ps,脉冲半高宽在 780 和 830 nm 波长下分别为 70 和 50 ps,加上光学器件展宽效应,系统时间分辨能力约为 300 ps 左右.

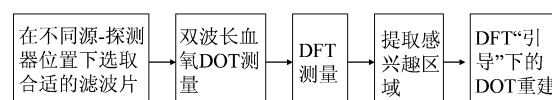


图 2 系统工作流程图

Fig. 2 Workflow of the combined DOT and DFT

工作流程如图 2 所示,其中, DOT 测量采集的 TPSF 如图 3(a) 所示, DFT 测量采集的 TPSF 如图 3(b) 所示.

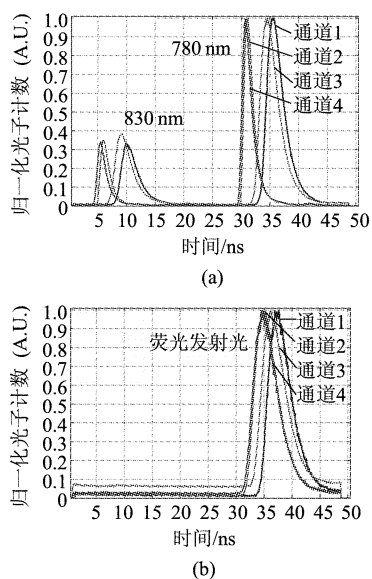


图3 (a) DOT 双波长同时测量得到的归一化 TPSF 曲线, (b) DFT 测量的荧光发射光波长下的归一化 TPSF 曲线

Fig. 3 (a) Normalized TPSFs obtained in parallel in DOT experiment, and (b) Normalized TPSFs in parallel in DFT experiment

### 3 图像重建算法

在时间分辨测量系统中, DOT 采用修正的广义脉冲谱技术 (Generalized Pulse Spectrum Technique, GPST) 重建<sup>[18]</sup>, DFT 采用基于特征数据类型的线性方法求解<sup>[19]</sup>. DOT 和 DFT 均可采用有限元方法将求解问题离散为线性方程, 其矩阵形式:

$$M = JO \quad (1)$$

$M$  为列向量, 表示模型与真实测量数据间的匹配误差;  $O$  为列向量, 为有限元节点上的待求参数,  $J$  为 DOT 和 DFT 逆问题中的 Jacobian 矩阵, 计算方法分别见文献[18]与[19]. DFT 能够比 DOT 提高 2~4 倍对比度, 通过分割荧光产率重建图像的方法, 可以提取出感兴趣区域作为“先验”位置信息, 约束 DOT 重建范围, 这种“硬先验”信息引导的 DOT 方法, 能够大大减少重建过程中的未知量规模, 降低重建问题的欠定性. 采用“硬先验”知识的 DOT 重建, 式(1)变为:

$$\begin{cases} \hat{J}^{(k)} = J^{(k)} T \\ M^{(k)} = \hat{J}^{(k)} \hat{O}^{(k)} \\ O^{(k+1)} = T \hat{O}^{(k)} + O^{(k)} \end{cases} \quad (2)$$

在第  $k$  次迭代中,  $O^{(k)}$  和  $\hat{O}^{(k)}$  为全部和感兴趣

区域节点的待求参数,  $M^{(k)}$  为源—探测对下的匹配误差,  $J^{(k)}$  和  $\hat{J}^{(k)}$  为全部节点和感兴趣区域节点的 Jacobian 矩阵,  $T$  为将局部感兴趣区域节点映射到全局节点的索引矩阵.

### 4 实验验证

双波长 ( $\lambda_1 = 780 \text{ nm}$ ,  $\lambda_2 = 830 \text{ nm}$ ) DOT 实验, 采用环氧树脂圆柱仿体, 如图 4 (a) 所示. 仿体高 100 mm, 直径 80 mm. 经时间分辨反射测量<sup>[20]</sup>, 背景光学参数为  $\mu_{a1}^{(B)} = 0.0033 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_{s1}^{(B)} = 1.09 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_{a2}^{(B)} = 0.0029 \text{ mm}^{-1}$ ,  $\mu_{s2}^{(B)} = 1.87 \text{ mm}^{-1}$ . 目标圆孔距圆心 15 mm, 半径 7.5 mm, 由 Intralipid 和印度墨水混合溶液填充, 780 nm 下, 目标体约化散射系数为  $2 \text{ mm}^{-1}$ , 吸收系数依次为  $\mu_{a1} = 0.012$ ,  $0.010, 0.008, 0.006 \text{ mm}^{-1}$ . 进行二维成像实验, 16 根源—探测同轴光纤均匀分布在同一平面 (图 4 (b)). 重建采用源对侧 9 个位置的数据, 共 144 个时间分辨数据. 仿体分为 9 600 个元素和 4 921 个节点, 采用 GPST 算法<sup>[18]</sup>, 取拉氏变换因子  $\beta = \pm 0.25\mu_{a,\lambda}^{(B)}c$ ,  $i = 1, 2$ , 进行 20 次 ART 迭代, 吸收、约化散射系数松弛因子分别为 0.25、0.5, 结果如图 5 所示, 吸收系数重建较好地反映了目标体中吸收系数依次降低的趋势, 约化散射系数重建, 精确定位了目标体位置.

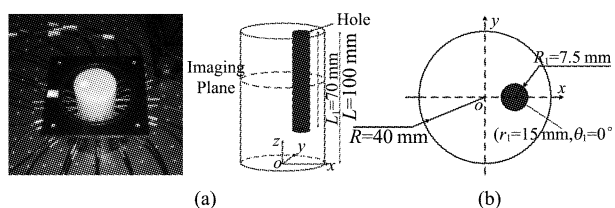


图4 (a) 测量实物图, (b) 仿体示意图

Fig. 4 (a) The phantom in the experiment, and (b) the schematic diagram of the measurement

为验证 DFT 引导 DOT 的可行性, 使用同一仿体进行 DFT 实验, 光纤排布与 DOT 中相同, 圆孔由 1% -Intralipid 和 500nm 的 ICG 溶液填充, 其光学参数默认与背景参数相同, 荧光产率和寿命为需重建的参数. DFT 重建采用与 DOT 相同的剖分方式, 获得荧光产率图像<sup>[19]</sup>, 并在图像中提取感兴趣区域, 结果如图 6 (a). 对 DOT 重建中目标体为的情况进行引导重建. 图 6 (b) ~ (d) 为 DOT 单独、联合重建对比, 发现 DOT-DFT 联合成像方式提高了 DOT 的敏感性和量化度.

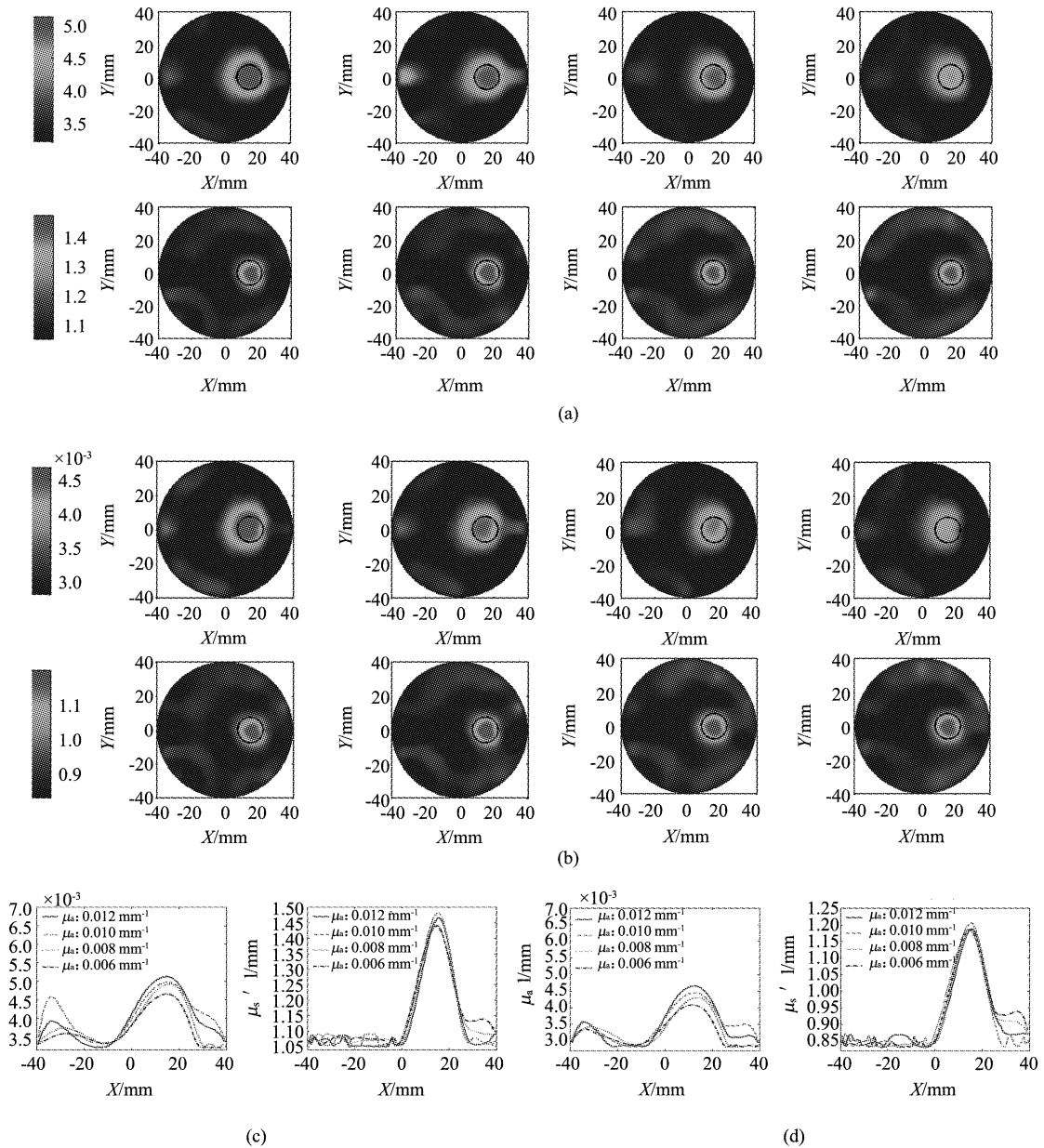


图 5 DOT 重建结果 (a)780 nm,上下行为吸收和约化散射系数重建结果, (b)830 nm,上下行为吸收和约化散射重建结果, (c)780 nm, $y=0$ 时, $x$ 轴方向吸收系数(左)和约化散射系数(右)形貌曲线, (d)830 nm, $y=0$ 时, $x$ 轴方向吸收系数(左)和约化散射系数(右)形貌曲线

Fig. 5 The results of DOT experiments (a)780 nm, the reconstructions of absorption (upper) and reduced scattering (lower) coefficients, (b) 830 nm, the reconstructions of absorption (upper) and reduced scattering (lower) coefficients, (c)780nm, the profile of absorption (left) and reduced scattering coefficients (right), (d)830 nm, the profile of absorption (left) and reduced scattering coefficients (right)

## 5 结论

目前临床采用的乳腺成像诊断方法如钼靶 X 线摄影和超声属于解剖成像,以组织形态改变作为诊断依据,对早期癌症诊断能力十分低. DOT 是近年来获得高度重视和广泛开发的一项无电离的

安全医学诊断成像技术,基于组织近红外高透射率和色差效应,依靠肿瘤血管新生特征为成像提供内源性对比机制,可对血氧参数进行成像以获得组织功能信息,但是成像特异性和准确性还未达到临床诊断要求. DFT 是在 DOT 基础上发展出来的基于荧光信号检测的外对比度增强技术,它不仅能提高成

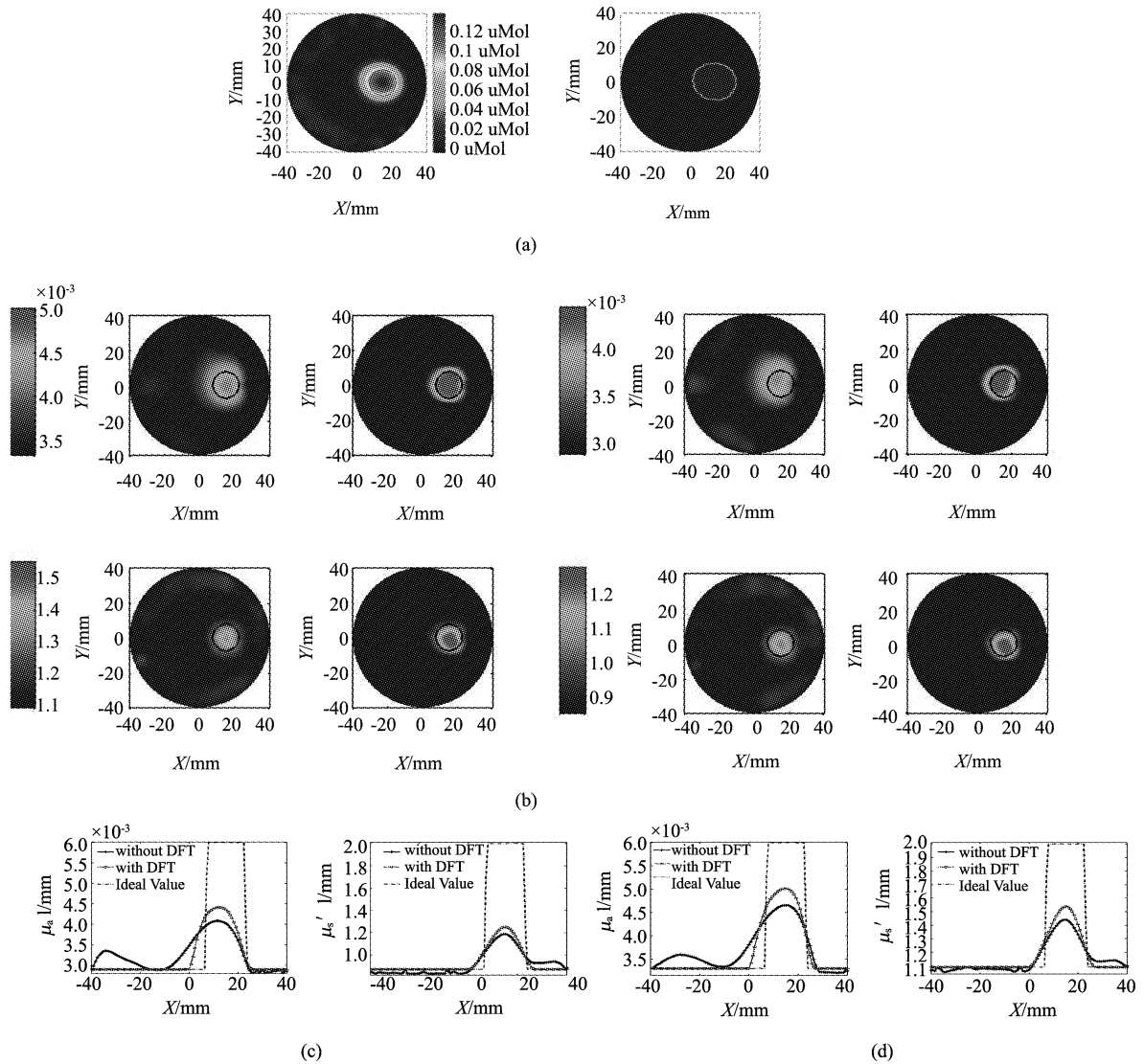


图6 (a)DFT产率重建结果(左)和提取的感兴趣区域(右), (b)DFT导引下重建结果,780 nm 波长下,吸收重建对比(左上)、约化散射重建对比(左下),830 nm 波长下,吸收重建对比(右上)、约化散射重建对比(右下), (c) DFT导引下780 nm DOT重建, $y=0$ 时, $x$ 轴方向吸收系数和约化散射系数形貌曲线, (d) DFT导引下830 nm DOT重建, $y=0$ 时, $x$ 轴方向吸收系数和约化散射系数形貌曲线

Fig. 6 (a) the results of DFT yielding reconstruction (left) and the region of interest (right), (b) the guided DOT reconstruction results, 780nm absorption (upper left) and reduced scattering (lower left) contrast results, 830nm absorption (upper right) and reduced scattering (lower right) contrast results, (c) guided DOT reconstruction at 780nm, the profile of absorption (left) and reduced scattering coefficients (right), and (d) guided DOT reconstruction at 830nm, the profile of absorption (left) and reduced scattering coefficients (right)

像准确性,同时荧光寿命的引入反映了组织微生化环境.我们搭建了一套基于时间相关单光子计数技术的多通道时域扩散荧光—光学层析成像系统:通过多波长时间复用和多通道光开关切换实现了双波长同步测量;DFT与DOT采用同一套系统进行测量,简化了系统构成,降低了成本;在测量时,采用并行工作方式和阈值优化策略,解决了传统光学层析成像中测量时间过长的问题;在图像重建中采用基

于“先验”信息的反演正则化,使用DFT—DOT联合成像,改进了DOT成像的精度和空间分辨率,提高了对肿瘤的检测和分级准确度.

## REFERENCES

- [1] Van de Ven S M W Y, Elias S G, Van de Bosch M A A J, *et al.* Optical imaging of the breast [J]. *Cancer imaging*, 2008, 8(1): 206–215.
- [2] Durdran T, Choe R, Baker W B, *et al.* Diffuse optics for

- tissue monitoring and tomography [J]. *Rep. Prog. Phys.*, 2010, **73**(7): 076701.
- [3] Leff D R, Warren O J, Enfield L C, *et al.* Diffuse optical imaging of the healthy and diseased breast: a systematic review [J]. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008, **108**(1): 9–22.
- [4] Tromberg B J, Pogue B W, Paulsen K D, *et al.* Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management [J]. *Med. Phys.*, 2008, **35**(6): 2443–2451.
- [5] Demos S G, Vogel A J, Gandjbakhche A H. Advances in optical spectroscopy and imaging of breast lesions [J]. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2006, **11**(2): 165–181.
- [6] Li C, Grobmyer S R, Massol N, *et al.* Noninvasive in vivo tomographic optical imaging of cellular morphology in the breast: possible convergence of microscopic pathology and macroscopic radiology [J]. *Med. Phys.*, 2008, **35**(6): 2493–2501.
- [7] Taroni P, Pifferi A, Salvagnini E, *et al.* Seven-wavelength time-resolved optical mammography extending beyond 1000 nm for breast collagen quantification [J]. *Opt. Express*, 2009, **17**(18): 15932–15946.
- [8] Li C Q, Zhao H Z, Anderson B, *et al.* Multispectral breast imaging using a ten-wavelength,  $64 \times 64$  source/detector channels silicon photodiode-based diffuse optical tomography system [J]. *Med. Phys.*, 2006, **33**(3): 627–636.
- [9] Zhu Q, Kurtzman S H, Hegde P, *et al.* Utilizing optical tomography with ultrasound localization to image heterogeneous hemoglobin distribution in large breast cancers [J]. *Neoplasia*, 2005, **7**(3): 263–270.
- [10] Carpenter C M, Srinivasan S, Pogue B W, *et al.* Methodology development for three-dimensional MR-guided near-infrared spectroscopy of breast tumors [J]. *Opt. Express*, 2008, **16**(22): 17903–17914.
- [11] Carpenter C M, Pogue B W, Jiang S, *et al.* MR Water Quantitative Priors Improves the Accuracy of Optical Breast Imaging [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2011, **30**(1): 159–168.
- [12] Hagen A, Gosenick D, Macdonald R, *et al.* Late-fluorescence mammography assesses tumor capillary permeability and differentiates malignant from benign lesions [J]. *Opt. Express*, 2009, **17**(19): 17016–17033.
- [13] RynoldS J S, Troy T L, Mayer R H, *et al.* Imaging of spontaneous canine mammary tumors using fluorescent contrast agents [J]. *Photochem. Photobiol.*, 1999, **70**(1): 87–94.
- [14] Corlu A, Choe R, Durduran T, *et al.* Three-dimensional in vivo fluorescence diffuse optical tomography of breast cancer in humans [J]. *Opt. Express*, 2007, **15**(11): 6696–6716.
- [15] Van de Ven S, Wiethoff A, Nielsen T, *et al.* A novel fluorescent imaging agent for diffuse optical tomography of the breast: First clinical experiment in patients [J]. *Mol. Imaging Biol.*, 2010, **12**(3): 343–348.
- [16] Yang XQ, Gong H, Quan GT, *et al.* Combined system of fluorescence diffuse optical tomography and microcomputed tomography for small animal imaging [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2010, **81**(5): 054304.
- [17] Deliolanis N, Lasser T, HydedD, *et al.* Free-space fluorescence molecular tomography utilizing  $360^\circ$  geometry projections [J]. *Opt. Lett.*, 2007, **32**(4): 382–384.
- [18] Gao F, Zhao HJ, TanikawayY, *et al.* Time-resolved diffuse optical tomography using a modified generalized pulse spectrum technique [J]. *IEICE TRANS. INF. & SYST.*, 2002, **85**(1): 133–142.
- [19] Gao F, Zhao HJ, TanikawayY, *et al.* A linear, featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence molecular tomography [J]. *Opt. Express*, 2006, **14**(16): 7109–7124.
- [20] GAO Feng, HE Hui-Yuan, MA Zheng. Method for determining optical properties of turbid media based on time-resolved reflection measurement [J]. *Journal of Tianjin University*, (高峰, 和慧园, 马烝. 基于时间分辨反射测量的混浊介质光学参数计算方法. 天津大学学报). 2008, **41**(6): 757–761.